

特表平6-500767

第3部門第2区分

(43) 公表日 平成6年(1994)1月27日

(51) Int.Cl. <sup>3</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I
A 6 1 K 9/14		D 7329-4C	
9/06		G 7329-4C	
9/14		L 7329-4C	
37/36	ADA		
	ADS	8314-4C	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平3-511045  
 (86) (22) 出願日 平成3年(1991)6月12日  
 (85) 翻訳文提出日 平成4年(1992)12月11日  
 (86) 国際出願番号 PCT/DK91/00156  
 (87) 国際公開番号 WO91/19480  
 (87) 国際公開日 平成3年(1991)12月26日  
 (31) 優先権主張番号 1487/90  
 (32) 優先日 1990年6月19日  
 (33) 優先権主張国 デンマーク (DK)  
 (81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, NL, S E), AU, BG, BR, CA, FI, HU, JP, K P, KR, NO, PL, RO, SU

(71) 出願人 ノボ ノルディスク アクティーゼルスカ  
 ブ  
 デンマーク国, デーヨー-2880 バグスバ  
 エルト, ノボ アレ (番地なし)  
 (72) 発明者 ホエルガード, アニー  
 デンマーク国, デーヨー-2730 ヘーレ  
 ウ, ヒオルテスプリングバルケン 58  
 (74) 代理人 弁理士 青木 朗 (外4名)

(54) 【発明の名称】 医薬組成物

(57) 【要約】

創傷治癒医薬および基剤材料を含有する水溶性の圧縮された凍結乾燥製品を含んでなる創傷治癒材料は、創傷の上に又は創傷内に直接適用できる。この材料は、好ましくは医薬としてヒト成長ホルモンを含有する。



## 請求の範囲

10. 柔軟性シートが多孔質でありかつ約0.05 g/cm<sup>3</sup>以上の密度を有する、請求の範囲第1～9項のいずれかに記載の材料。

1. 創傷治癒材料であって、創傷治癒医薬および基剤材料を含有する、水溶性の圧縮された凍結乾燥製品を含んでなる、前記創傷治癒材料。

2. 医薬がヒト成長ホルモンである、請求の範囲第1項記載の材料。

3. 基剤材料が、ヒドロキシセルロースエーテル、好ましくはヒドロキシアセチルセルロース、ヒドロキシメチルプロピルセルロース、ヒドロキシブチルセルロース、メチルセルロース又はヒドロキシアセチルメチルセルロース、好ましくはヒドロキシアセチルセルロースである、請求の範囲第1項又は第2項記載の材料。

4. 材料が、約3000～約20,000、好ましくは約6000～約8000の分子量を有する PEGを含有する、請求の範囲第1～3項のいずれかに記載の材料。

5. 緩衝剤を含有する、請求の範囲第1～4項のいずれかに記載の材料。

6. 材料が、非イオン性界面活性成分と所望により凍結乾燥用の水可溶性エキстенダーを含有する、請求の範囲第1～5項のいずれかに記載の材料。

7. ヒト成長ホルモンの濃度が約0.1～約2.0 IU/cm<sup>3</sup>である、請求の範囲第1～6項のいずれかに記載の材料。

8. ヒドロキシセルロースエーテルの濃度が、約20～約90%、好ましくは約30～約75% (重量/重量) である、請求の範囲第1～7項のいずれかに記載の材料。

9. PEGの濃度が、約0～約70%、好ましくは約15～約50% (重量/重量) である、請求の範囲第1～8項のいずれかに記載の材料。

## 明 細 書

## 医薬組成物

## 発明の説明

本発明は、創傷治癒医薬および基剤材料を含有する水溶性の圧縮された凍結乾燥製剤に関する。従って、本発明は局所投与を目的とする医薬製剤に関する。

## 本発明の背景

創傷処理において局所治療用に入手可能な多量の製剤タイプが存在している。溶液、粉末、液体懸濁液又は乳化剤および半固体である。クリーム、軟膏、ペーストおよびゲルの如き半固体は、特別な局所的要求を満たしており、該要求において、半固体は長期間、一般にはそれらが創傷渗出物により洗い落とされるか、又は創傷面を洗浄することにより洗い出されるまで、適用表面に粘着することができる。同様に、溶液は留まる性質に劣る。医薬は、創傷組織と接触する装飾具、消毒綿、フィルム又はガーゼに含浸又は装入することにより創傷に適用することができる。

凍結乾燥は、周知の乾燥プロセスである。医薬を含む混合物の凍結乾燥は公知である。このような混合物を凍結乾燥する理由は、安定な製剤を得るためであり、更に長期の保存寿命を提供するためである。得られた生成物は凍結乾燥物と言うことができる。

このような凍結乾燥物を用いる常法は、使用前にそれを容剤、好ましくは水中に溶解することである。この手順は再構成と呼ばれる。得られた溶液は、患者が他の類似の医薬のように用いる医薬を構成する。

このような凍結乾燥製剤の例は、公告判委308,328を有するヨーロッパ特許出願238において記載されている。

このような凍結乾燥した製剤の例は、公告番号308,238を有するヨーロッパ特許出願に記載されている。その例7に、ヒドロキシブチルメチルセルロースおよび表皮成長因子を含む凍結乾燥物が記載されている。

ある期間、以下の内容は認められてきた。すなわち、細胞増殖のそれらの刺激と分化のため、多くの局所因子は創傷治癒に関し強効効果を有するであろう。

幾つかの医薬は、創傷治癒効果を有するものとして公知である。例えば、上方の下垂体ホルモンであるヒト成長ホルモン（以下、hGHと称す）が創傷治癒効果を有することは公知である。hGHは、局所的に投与できる。創傷治癒に関するhGHの効果は成長因子を介してもたらされるものと考えられている。単球に対する特異的成長ホルモンレセプターが見出された。hGHは、周知の成長ホルモン因子、すなわちpDGF, EGF, TGF- $\alpha$ およびbFGFのバラクリンデリバリーに対し単球に影響しうる。他の説明は以下の如くである。すなわち、hGHはIGF-Iのオートクリンデリバリーに対し線維芽細胞に影響する。IGF-Iは線維芽細胞に対しミトゲン (nitrogen) 効果を示すと言われているように提示された。

本発明の目的は、創傷治癒製剤として好都合に使用できる医薬製剤を入手可能とすることにある。

## 発明の詳細な説明

驚くべきことに、以下の内容が見出された。すなわち、創傷治癒薬を含有する凍結乾燥物をもしも一定程度に圧縮すれば、好都合には創傷上に又は創傷内に直接適用できる製剤が得ることができる。

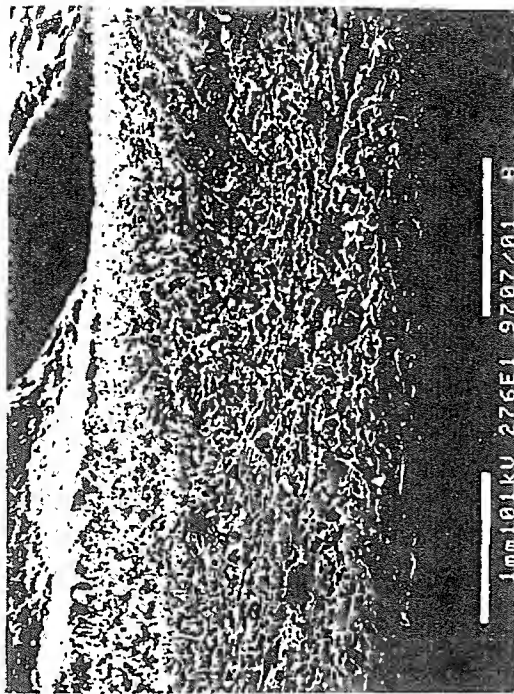


FIG. 1

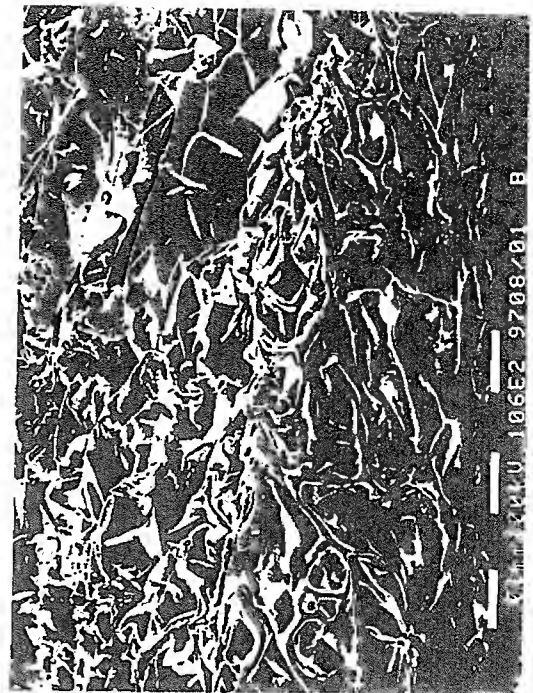


FIG. 2

補正書の翻訳文提出書  
(特許法第184条の8)

//  
平成4年12月~~10~~日

特許庁長官 麻 生 渡 殿

1 特許出願の表示

PCT/DK91/00156

2 発明の名称

医薬組成物

3 特許出願人

住 所 デンマーク国、デーコー-2880、バグスバエルト  
ノボ アレ(番地なし)  
名 称 ノボ ノルディスク アクティーゼルスカブ

4 代 理 人

住 所 東京都港区虎ノ門一丁目8番10号静光虎ノ門ビル  
〒105 電話(3504)0721  
氏 名 弁理士(6579) 青 木 朗  
(外4名)



5 補正書の提出年月日

1992年6月4日

6 添付書類の目録

補正書の翻訳文

1 点

請 求 の 範 囲

1. 水性性の創傷治癒材料であって、該材料が、創傷治癒医薬、ゲル化剤の形態にある基材材料、およびポリエチレングリコールを含有する圧縮された凍結乾燥製品の形態にあることを特徴とするものであって、ここにおいて凍結乾燥製品は元の容積の約1/2から約1/10に圧縮されている、前記創傷治癒材料。

2. 医薬がヒト成長ホルモンである、請求の範囲第1項記載の材料。

3. 基材材料が、ヒドロキシセルロースエーテル、好ましくはヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース又はヒドロキシエチルメチルセルロース、好ましくはヒドロキシエチルセルロースである、請求の範囲第1項又は第2項記載の材料。

4. 材料が、約3000~約20,000、好ましくは約6000~約8000の分子量を有するPEGを含有する、請求の範囲第1~3項のいずれかに記載の材料。

5. 緩衝剤を含有する、請求の範囲第1~4項のいずれかに記載の材料。

6. 材料が、非イオン性界面活性成分と所望により凍結乾燥用の水可溶性エキстенダーを含有する、請求の範囲第1~5項のいずれかに記載の材料。

7. ヒト成長ホルモンの濃度が0.1~約2.0 IU/mlである、請求の範囲第1~6項のいずれかに記載の材料。

8. ヒドロキシセルロースエーテルの濃度が、20~90%、好ましくは30~75% (重量/重量)である、請求の範囲第1~7項のいずれかに記載の材料。

## 国際調査報告

9. PEGの濃度が、0~70%、好ましくは15~50% (重量/重量)である、請求の範囲第1~8項のいずれかに記載の材料。

10. 柔軟性シートが多孔質でありかつ約0.05 g/cm<sup>2</sup>以上の密度を有する、請求の範囲第1~9項のいずれかに記載の材料。

International Application No. PCT/DK 91/00156		
I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (Inventor classification symbols apply, indicate any)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
IPC: A 61 K 9/85		
II. FIELD SEARCHED		
Minimum Documentation Symbol <sup>1)</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	A 61 K; C 07 K	
Documentation Searched other than Minimum Documentation in the extent that such documents are included in Field Search <sup>2)</sup>		
SE, DK, FI, NO classes as above		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>3)</sup>		
Category <sup>4)</sup>	Class of Document <sup>5)</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>6)</sup>	Relevant to Claim No. <sup>7)</sup>
Y	EP, A1, 0308238 (ETHICON INC.) 22 March 1989, see the whole document	1-10
Y	EP, A2, 0339905 (ETHICON INC.) 2 November 1989, see the whole document	1-10
Y	EP, A2, 0261599 (ERKOR, INC.) 30 March 1988, see the whole document	1-10
<p><sup>1)</sup> Special categories of cited documents: "A" documents published in a journal or series of the art which is not considered to be of particular relevance; "B" prior art documents but published on or after the international filing date; "C" documents which may have priority claims or which are cited in order to establish the state of the art; "D" documents relating to the art of the invention, such as, publications or other documents; "E" documents published prior to the international filing date but from the art of the invention; "F" documents published after the international filing date but from the art of the invention.</p> <p><sup>2)</sup> Later documents published after the international filing date of the invention and not in connection with the application but cited in order to establish the state of the art or to show the progress of the invention.</p> <p><sup>3)</sup> Documents of the prior art which, the inventor (applicant) found to be relevant to the invention or to the subject matter of the invention.</p> <p><sup>4)</sup> Documents of the prior art which, the inventor (applicant) found to be relevant to the invention or to the subject matter of the invention.</p> <p><sup>5)</sup> Documents of the prior art which, the inventor (applicant) found to be relevant to the invention or to the subject matter of the invention.</p> <p><sup>6)</sup> Documents of the prior art which, the inventor (applicant) found to be relevant to the invention or to the subject matter of the invention.</p> <p><sup>7)</sup> Documents of the prior art which, the inventor (applicant) found to be relevant to the invention or to the subject matter of the invention.</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
24th September 1991	1991-09-30	
International Searching Authority	Signature of Authorised Officer	
SWEDISH PATENT OFFICE	Anders F. Jönsson	
Form PCT/ISA/210 (Second sheet) (January 1989)		

## 国際調査報告

PCT/DK 91/00156

I hereby certify that the present family members relating to the present documents cited in the above-mentioned International Search report.  
The members are as indicated in the Swedish Patent Office EPO file of 91-08-30.  
The Swedish Patent Office is in no way liable for those particulars which are merely given for the purpose of information.

Parent document cited in search report	Publication date	Parent family members	Publication date
EP-A1- 0308238	89-03-22	AU-Q- 2223588	89-03-23
		JP-A- 1121223	89-05-12
EP-A2- 0339905	89-11-02	JP-A- 1316327	89-12-21
EP-A2- 0261599	88-03-30	AU-B- 608537	91-04-11
		AU-Q- 7890087	88-03-31
		JP-A- 63096125	88-04-27
		US-A- 4929442	90-05-29
		ZA-A- 8706873	88-03-28